

# РОЛЬ ТРОМБОЦИТАРНО-СОСУДИСТОГО ЗВЕНА ГЕМОСТАЗА В РАЗВИТИИ ЛЕГОЧНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ

Ю. А. Чурляев, Л. Ю. Редкокаша

Филиал ГУ НИИ общей реаниматологии РАМН, Новокузнецк, Россия

## Role of Thrombocytic-Vascular Hemostasis in the Development of Pulmonary Complications in Severe Brain Injury

Yu. A. Churlyayev, L. Yu. Redkokasha

Branch of the Research Institute of General Reanimatology, Russian Academy of Medical Sciences, Novokuznetsk, Russia

Целью данной работы являлось определение роли тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза в развитии легочных осложнений при тяжелой черепно-мозговой травме. Исследования были проведены в динамике у 46 больных с тяжелой черепно-мозговой травмой. Тромбоцитарно-сосудистый гемостаз оценивали по количеству тромбоцитов и по их агрегации, индуцированной адреналином, ристомидином и АДФ, в венозной и артериальной крови. Исследования показали, что при развитии ОРДС при тяжелой черепно-мозговой травме наблюдалось снижение количества тромбоцитов как в венозной, так и в артериальной крови. При этом с увеличением степени повреждения легких отмечалось уменьшение и исчезновение венозно-артериальной разницы по количеству тромбоцитов и увеличение агрегационных свойств тромбоцитов, в большей степени выраженное в артериальной крови. Прогрессирующее снижение тромбоцитов, как в венозной, так и в артериальной крови, отражало, с одной стороны, степень вовлечения тромбоцитов в агрегаты, а с другой стороны — реакцию на повреждение эндотелия легочных сосудов и выраженность повреждения легких. **Ключевые слова:** тромбоцитарно-сосудистый гемостаз, тромбоциты, тяжелая черепно-мозговая травма, легочные осложнения, ОРДС.

The purpose of the study was to define a role of thrombocytic-vascular hemostasis in the development of pulmonary complications in severe brain injury. Forty-six patients with severe brain injury were studied over time. Thrombocytic-vascular hemostasis was evaluated by the venous and arterial blood count of platelets and their aggregation induced by epinephrine, ristomycin, and adenosine diphosphate. The studies indicated that there was a reduction in the count of platelets in both venous and arterial blood. At the same time, with a greater degree of lung lesion, there were a reduction and cessation of the venous-arterial difference by the count of platelets, as well as an increase in the aggregatory properties of platelets, which was most profound in arterial blood. The progressive reduction in the levels of platelets in both venous and arterial blood reflected the involvement of platelets in aggregates, on the one hand, and a response to pulmonary vascular endothelial damage and the severity of lung lesion, on the other. **Key words:** thrombocytic-vascular hemostasis, platelets, severe brain injury, pulmonary complications, acute respiratory distress syndrome.

Одной из важнейшей нереспираторной функцией легких является их участие в регуляции функционального состояния системы гемостаза [1, 2]. Легочная ткань содержит разнообразные компоненты системы гемостаза, которые могут освобождаться из легких, как в физиологических, так и в патологических условиях [3, 4]. Большой интерес вызывают сведения о средстве легких к тромбоцитам и мегакариоцитам, указывающих на способность легких аккумулировать эти клетки и функционировать в качестве их резервуара [5, 6]. Исследования показали, что в легких происходит взаимодействие тромбоцитов с легочным эндотелием и изменение их функциональной активности. В условиях патологии, например при ОРДС, развивается задержка активного пула тромбоцитов, что способствует усилению микроциркуляторных нарушений в легких [5, 7].

Влияние тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза на развитие легочных осложнений при тяжелой черепно-мозговой травме (ТЧМТ) изучено в недостаточно полной мере, поэтому это явилось целью нашего исследования.

### Материалы и методы

Исследования проведены у 46 пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой (ТЧМТ) в течение 9 суток после получения травмы. Они были разделены на две группы: контрольная группа (28 человек) — посттравматический период протекал у них без осложнений; основная группа (18 пострадавших), у которых развился ОРДС (острый респираторный дистресс-синдром) и пневмонии на его фоне различной степени тяжести. У пострадавших контрольной группы сознание определялось в 7–8 баллов по шкале комы Глазго (ШКГ), их общее состояние расценивалось как крайне тяжелое. Возраст —  $39,7 \pm 2,4$  лет. Все пострадавшие этой группы оперированы по поводу внутричерепных гематом (эпи- и субдуральных) на фоне легкого ушиба головного мозга.

**Основные показатели тромбоцитарно-сосудистого гемостаза при разных стадиях ОРДС у пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой ( $M \pm m$ )**

Показатели		Без осложнений (n=28)	ОРДС <sub>1</sub> (n=18)	ОРДС <sub>2</sub> (n=17)	ОРДС <sub>3</sub> (n=12)	ОРДС <sub>2-4+пневмония</sub> (n=9)
Тромбоциты×10	В	236,1±13,1	200,1±8,1 <sup>#</sup>	191,8±6,8 <sup>**</sup>	167,4±5,3 <sup>**+</sup>	145,5±8,2 <sup>**</sup>
	А	226,8±6,8	197,6±9,0 <sup>**+</sup>	165,5±7,0 <sup>#</sup>	145,1±8,1 <sup>+</sup>	104,2±5,5 <sup>#</sup>
САТ, %	В	0,63±0,06*	2,1±0,4 <sup>#</sup>	2,5±0,4 <sup>#</sup>	2,1±0,2 <sup>**+</sup>	2,9±0,1 <sup>**</sup>
	А	0,39±0,04	2,4±0,3 <sup>#</sup>	2,8±0,3 <sup>#</sup>	2,9±0,3 <sup>#</sup>	3,7±0,2 <sup>#</sup>
Рист-У, градусы	В	35,5±1,1*	45,9±2,3 <sup>**</sup>	37,5±2,0 <sup>+</sup>	38,9±2,4	40,8±2,4 <sup>#</sup>
	А	30,2±1,2	37,7±2,5 <sup>#</sup>	35,7±2,1 <sup>#</sup>	35,6±2,1 <sup>#</sup>	36,9±1,8 <sup>#</sup>
Рист — t, с	В	8,2±0,6*	6,8±0,4 <sup>**+</sup>	4,5±0,2 <sup>**+</sup>	3,9±0,1 <sup>**</sup>	3,6±0,2 <sup>**</sup>
	А	12,9±1,2	8,9±0,5 <sup>+</sup>	4,2±0,3 <sup>+</sup>	3,2±0,2 <sup>+</sup>	2,7±0,1 <sup>#</sup>
Рист — МАА, %	В	76,1±1,5	58,8±3,8 <sup>**+</sup>	69,3±1,7 <sup>**</sup>	62,1±1,9 <sup>**+</sup>	69,6±2,3 <sup>**</sup>
	А	80,3±3,5	76,9±3,4	79,6±1,5	76,0±2,1	81,5±2,6
АДФ — МАА, %	В	39,9±2,1*	41,8±2,7	46,5±2,3 <sup>+</sup>	38,4±2,1 <sup>+</sup>	46,7±2,5 <sup>#</sup>
	А	49,9±1,9	42,8±4,3	47,1±2,4	41,3±2,2 <sup>#</sup>	48,0±2,9
Адр — МАА, %	В	58,8±3,5	34,2±3,1 <sup>#</sup>	37,5±3,0 <sup>#</sup>	34,9±2,5 <sup>#</sup>	37,2±4,4 <sup>#</sup>
	А	56,2±4,3	34,5±4,0 <sup>#</sup>	35,3±3,3 <sup>#</sup>	35,7±2,3 <sup>#</sup>	44,1±4,0

**Примечание.** В — венозная кровь; А — артериальная кровь. \* — статистическая достоверность различия средних величин смешанной венозной крови с артериальной; # — статистическая достоверность различия средних величин смешанной венозной и артериальной крови пострадавших с ОРДС с соответствующими показателями пострадавших без осложнений; + — статистическая достоверность различия средних величин смешанной венозной и артериальной крови между стадиями ОРДС (ОРДС<sub>1</sub> — ОРДС<sub>2</sub>; ОРДС<sub>2</sub> — ОРДС<sub>3</sub>; ОРДС<sub>3</sub> — ОРДС<sub>2-4+пневмония</sub>).

Общее состояние больных основной группы расценивалось как крайне тяжелое, степень утраты сознания по ШКГ — 4—8 баллов [8]. Возраст — 42,4±3,9 года. У всех пострадавших этой группы выявлялись внутричерепные гематомы (эпи-, субдуральные и внутримозговые) в сочетании с тяжелым ушибом головного мозга. В основной группе выполнялись следующие оперативные вмешательства: костнопластическая трепанация черепа, декомпрессивная костнопластическая трепанация черепа, удаление внутричерепных гематом, очагов размоложения, энцефалотомия, пункция и дренирование желудочков мозга. Оперативные вмешательства выполнялись в условиях эндотрахеального наркоза (нейролептанальгезия). Комплекс лечения включал в себя общие мероприятия, направленные на искусственное поддержание функции жизненно важных органов и систем организма (дыхания, кровообращения, метаболизма) и специфические, направленные на защиту головного мозга, нормализацию его кровообращения, функций гематоэнцефалического барьера, метаболизма и ликвороциркуляции, предупреждение и лечение отека-набухания мозга, внутричерепной гипертензии, нейромедиаторных и других нарушений.

Проводилось комплексное обследование больных, включающее в себя клиническую оценку неврологического статуса, рентгенологические исследования (компьютерная томография, ангиография, рентгенография органов грудной клетки), нейрофизиологические методы исследования (электроэнцефалография, акустические вызванные потенциалы), измерение ВЧД (эпидуральное и внутрижелудочковое), инвазивное исследование гемодинамики с использованием катетера Swan-Ganz с измерением сердечного выброса методом термодилуции, исследование газового состава венозной и артериальной крови, КОС, биохимические исследования крови. Диагноз ОРДС и его стадий ставился на основании предложений Американско-Европейской согласительной комиссии по ОРДС (1994 г.) с учетом динамики рентгенологической картины легких и данных патоморфологического исследования умерших [9, 10, 11].

Тромбоцитарно-сосудистый гемостаз оценивали в динамике (1, 3, 5, 7 и 9-е сутки) по следующим параметрам: традиционный метод подсчета количества тромбоцитов в камере Горяева с фазово-контрастной приставкой и их агрегация — спонтанная (САТ) и индуцированная ристомидином (рист), АДФ и адреналином (адр) по методу G.V.R. Born на агрегометре «CHRONO-LOG 440» (США). Кровь для исследований брали одновременно из периферических вен (до легких) и

кровь, оттекающую от легких (лучевая или бедренная артерия). Наряду с этим в венозной крови исследовались коагуляционное звено гемостаза, фибринолиз, и маркеры ДВС-синдрома (РФМК, ПДФ) [12].

## Результаты и обсуждение

Динамика количества тромбоцитов и их агрегация у больных с ТЧМТ в периферической венозной и артериальной крови при развитии ОРДС представлены в таблице. По данным таблицы количество тромбоцитов в крови «до» и «после» легких у пострадавших с ОРДС<sub>1</sub> и без осложнений не отличалось от физиологической нормы и отсутствовала венозно-артериальная разница. При ОРДС<sub>2</sub> было отмечено уменьшение количества тромбоцитов в венозной крови в сравнении с контрольной группой, при этом появлялась венозно-артериальная разница по их количеству. В третьей стадии ОРДС выявлялось дальнейшее уменьшение числа тромбоцитов в венозной крови, значительное при сравнении с контрольной группой и с данными, полученными у пострадавших ОРДС<sub>1-2</sub>, и венозно-артериальная разница сохранялась. В артериальной крови достоверного различия между первыми и вторыми стадиями по количеству тромбоцитов не отмечалось, но венозно-артериальная разница сохранялась. Присоединение пневмонии к ОРДС<sub>2-4</sub> приводило к значительному уменьшению тромбоцитов в крови как «до» легких, так и «после» легких с сохранением венозно-артериальной разницы.

САТ венозной крови у пострадавших без осложнений была повышенной, при этом она была статистически достоверно ниже уровня в артериальной крови. При ОРДС<sub>1</sub> в сравнении с пострадавшими без осложнений САТ повышалась. В ве-

нозной крови при ОРДС<sub>1-3</sub> по САТ достоверного различия не отмечено. В артериальной крови наблюдались подобные изменения. Венозно-артериальная разница при ОРДС<sub>1-2</sub> отсутствовала, а в третьей стадии вновь появлялась, но уже за счет большего увеличения САТ в артериальной крови. Развитие пневмоний на фоне ОРДС<sub>2-4</sub> приводило к достоверному повышению САТ в венозной и артериальной крови, при этом она была более высокой в артериальной крови.

Нарушения функциональных свойств тромбоцитов у пострадавших с ОРДС выявлялись во всех стадиях. У пострадавших без осложнений в венозной крови Рист-У был выше, чем в артериальной крови. При ОРДС<sub>1</sub> отмечалось увеличение Рист-У в сравнении с пострадавшими без осложнений с сохранением венозно-артериальной разницы. В других стадиях ОРДС венозно-артериальная разница отсутствовала. По времени начала Рист-агрегации у пострадавших без осложнений выявлялась венозно-артериальная разница, причем в артериальной крови оно было выше, чем в венозной. При ОРДС<sub>1</sub> венозно-артериальная разница по времени Рист-т сохранялась, но отмечалось его снижение в венозной и артериальной крови. В последующих стадиях ОРДС наблюдалось его дальнейшее снижение в венозной и артериальной крови, но венозно-артериальная разница уже не определялась. Развитие пневмоний на фоне ОРДС<sub>2-4</sub> вновь приводило к появлению венозно-артериальной разницы, но уже время начала агрегации тромбоцитов становилось меньшим в артериальной крови.

Рист-МАА у пострадавших с осложнениями в венозной крови определялась пониженной в сравнении с контрольной группой, а венозно-артериальная разница не выявлялась. При развитии ОРДС отмечалась венозно-артериальная разница во всех стадиях, при этом Рист-МАА была значительно выше в артериальной крови.

Все эти изменения Рист-агрегации свидетельствовали не только об активности тромбоцитов и развивающейся их функциональной неполноценности, но и о нарушении функции сосудистого эндотелия в легких, которое регистрировалось и у пострадавших без осложнений. С развитием ОРДС отмечалось более выраженное нарушение функции сосудистого эндотелия в легких.

АДФ-МАА пострадавших без осложнений в венозной крови была сниженной в сравнении с артериальной. Выявлялась венозно-артериальная разница за счет большей АДФ-МАА артериальной крови. При развитии ОРДС венозно-артериальная разница исчезала и АДФ-МАА оставалась сниженной во всех стадиях ОРДС и при развитии пневмоний на его фоне. В венозной крови Адр-МАА у пострадавших без осложнений не отличалась от артериальной, а с развитием ОРДС значительно

снижалась. Венозно-артериальная разница не выявлялась. Изменения АДФ-МАА, Адр-МАА и Рист-МАА свидетельствовали не только об активности тромбоцитов, но и об их функциональной неполноценности в венозной и артериальной крови.

Таким образом, при ОРДС у пострадавших с ТЧМТ отмечены изменения тромбоцитов, которые выражаются в уменьшении их количества и развития функциональной неполноценности, возникновении венозно-артериальной разницы, а также в прогрессирующем увеличении агрегации тромбоцитов сначала в венозной, а затем в артериальной крови. При этом, по мере нарастания тромбоцитопении в венозной и артериальной крови, при отсутствии венозно-артериальной разницы в первой и второй стадиях ОРДС по САТ и при его прогрессировании появлялась венозно-артериальная разница. САТ становилась более выраженной в артериальной крови.

Тромбоцитопения и вторичная дисфункция тромбоцитов у пострадавших с ОРДС были связаны, как правило, с ДВС крови. Так определение маркеров ДВС — РФМК и ПДФ выявляло значительно повышенный уровень их практически во всех исследованиях. Повышение САТ свидетельствовало о недостатке физиологических антиагрегантов на фоне повышенного количества тромбоцитарных активаторов, а наблюдаемая тромбоцитопения развивалась вследствие потребления кровяных пластинок, в большей степени выраженного в легких. Повышение рист-агрегации тромбоцитов при развитии ОРДС, появление венозно-артериальной разницы по одним и исчезновение по другим показателям рист-агрегации, зависимой от фактора Вилле-бранда, подтверждало нарушение функции сосудистого эндотелия в легких. Как известно, сосудистый эндотелий обладает сложной сбалансированной системой синтеза факторов, обеспечивающих гемостатический гомеостаз [10, 11]. Активация тромбоцитов и повреждение эндотелия существенны в патогенезе ОРДС септического, токсического и травматического генеза, а у пострадавших с ТЧМТ наряду с нейродистрофическими изменениями и другими факторами (аспирация в трахеобронхиальное дерево ликвора, крови и рвотных масс, значительный выброс в общий кровоток биологически активных веществ, медиаторное действие продуктов коагуляции и фибринолиза) обуславливали высокую частоту развития ОРДС [3, 10, 13, 14].

Полученные нами данные указывали на то, что легкие при ОРДС у пострадавших с ТЧМТ «захватывают» тромбоциты. Во всех морфологических работах, посвященных ОРДС, авторы находят сладж-феномен с агрегацией тромбоцитов в легочных капиллярах [9, 15, 16].

Агрегация тромбоцитов является общебиологической реакцией и возникает при различных критических состояниях [1, 4, 5, 15]. Однако повы-

шенный уровень агрегации тромбоцитов, который мы определяли в венозной крови, не может быть безразличным для легких. На ранних стадиях ОРДС легкие в определенной степени еще выполняли одну из многочисленных своих негазообменных функций — функцию фильтра, на что указывает венозно-артериальная разница по одним показателям, по другим показателям — отсутствие или ее развитие указывало на нарушение функции фильтра. Так, при ОРДС<sub>3</sub> появлялась венозно-артериальная разница по САТ, а при ОРДС<sub>1</sub> ее отсутствие по началу Рист-агрегации свидетельствовало о нарушении указанной функции легких. Учитывая динамику изменений показателей, характеризующих тромбоцитарно-сосудистое звено, в венозной и артериальной крови, можно сделать вывод о том, что при ОРДС<sub>1</sub> функция легких как фильтра компенсирована, при ОРДС<sub>2</sub> — субкомпенсирована, а при других стадиях и развитии пневмоний на фоне ОРДС происходит декомпенсация фильтрационной функции легких.

Прогрессирующее снижение тромбоцитов, как в венозной, так и в артериальной крови, отражает, с одной стороны, степень вовлечения тромбоцитов в агрегаты, а с другой стороны — реакцию на повреждение эндотелия легочных сосудов и выраженность повреждения легких. Подтверждением этого вывода являются данные Hechtman Н. В. и других авторов [2, 4, 5, 7, 17], которые на основании ряда экспериментальных работ отметили, что только при повреждении эндотелия легочных капилляров возможна «за-

держка» легкими тромбоцитов, что, в свою очередь, усугубляет процесс повреждения легких. Известно, что при разрушении тромбоцитов освобождаются вазоактивные субстанции: серотонин, гистамин, простагландины, которые являются мощными вазо- и бронхоконстрикторами [1, 3]. Именно под их воздействием повышается легочное сосудистое сопротивление и давление в легочной артерии, «закрываются» мелкие дыхательные пути, что приводит к снижению податливости легких и увеличению шунтирования.

Тромбоциты являются мишенью для бактериальных токсинов, которые, попадая вместе с тромбоцитарными агрегатами в легочный фильтр, в свою очередь, обладают прямым повреждающим действием на сосуды легких [7]. Кроме того, тромбоциты являются источником тромбопластина, и появление его в системном кровотоке вызывает рецидив ДВС-синдрома и микроэмболию легочной артерии фибриновыми тромбами. Считается, что тромбоциты и выделяемые ими вещества усиливают повреждение эндотелия микроциркуляторного русла легких, вызываемое гранулоцитами [2, 7].

Следовательно, тромбоциты являлись маркерами нарушения функции легких и играли существенную роль в патогенезе ОРДС. Задержка легкими тромбоцитов, то есть степень изменения их количества и агрегации в венозной и артериальной крови (венозно-артериальная разница), может быть прогностическим признаком тяжести ОРДС у пострадавших с ТЧМТ.

#### Литература

1. Зильбер А. П. Клиническая физиология для анестезиолога. М.: Медицина; 1977.
2. Зильбер А. П. Респираторная медицина. Этюды критических состояний. 2. Петрозаводск; 1995.
3. Мороз В. В., Чурляев Ю. А. Особенности течения, диагностики и лечения ДВС-синдрома у пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой. В кн.: Мороз В. В., Чурляев Ю. А. Вторичные повреждения головного мозга при тяжелой черепно-мозговой травме. М.; 2006. 206—276.
4. Балуда В. П., Балуда И. И., Деянов И. К., Тлепухов И. К. Физиология гемостаза. М.; 1995.
5. Hechtman H. B., Lonergan E. A., Staunton P. B. Pulmonary entrapment of platelets during acute respiratory failure. *Surgery* 1978; 83 (3): 277—283.
6. Hechtman H. B., Shepro D. V. Lung metabolism and systematic organ function. *Circ. Shock* 1982; 9: 457—467.
7. Багдатыев В. Е., Гологорский В. А., Гельфанд Б. Р. и др. Содержание в крови и агрегация тромбоцитов при респираторном дистресс-синдроме взрослых. *Анестезиология и реаниматология*. 1990; 4: 8—10.
8. Коновалов А. Н., Лихтерман Л. Б., Потапов А. А. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме. Под ред. Коновалова А. Н. М.: Антидор; 1998. 1.
9. Кассиль В. Л., Золотокрылина Е. С. Острый респираторный дистресс-синдром. М.: Медицина; 2003.
10. Власенко А. В. Острое паренхиматозное поражение легких у больных с черепно-мозговой травмой, после гемотрансфузий и аспирационного синдрома. В кн.: Фундаментальные проблемы реаниматологии (Избранные лекции и обзоры). Под ред. члена-корр. В. В. Мороза. 4. М.; 2005. 4—30.
11. Мороз В. В., Чурляев Ю. А. Вторичные повреждения головного мозга при тяжелой черепно-мозговой травме. М.; 2006.
12. Лычев В. Г. Диагностика и лечение диссеминированного свертывания крови. М.; 1998.
13. Чурляев Ю. А., Лычев В. Г., Епифанцева Н. Н. и др. Тромбоцитарный гемостаз у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой. *Анестезиология и реаниматология* 1996; 5: 14—16.
14. Чурляев Ю. А., Мороз В. В., Епифанцева Н. Н. Нарушения в системе гемостаза при черепно-мозговой травме и их коррекция. М.; 2003.
15. Зербино Д. Д. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови. М.; 1989.
16. Серватинский Г. А. Некоторые вопросы патогенеза травматической болезни при черепно-мозговой травме. В кн.: Патологическая анатомия хирургических заболеваний нервной системы: Сб. науч. тр. СПб. и-та им. А. Л. Поленова. Под ред. Ю. А. Медведева. СПб.; 1991. 184—185.
17. Говорова Н. В., Войнов А. Ю., Лукач В. Н. Повреждение сосудистого эндотелия и нарушения системы агрегатного состояния крови у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой. *Анестезиология и реаниматология* 2004; 6: 32—35.

Поступила 02.05.06